UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950-1951 N° 131

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES LEUCÉMIES A PLASMOCYTES

(Travail du Service de Clinique Médicale de l'Hôpital Saint-André)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 23 Juillet 1951

par

Louis-Jacques-Alfred AUBERT

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales.

né à CANNES (Alpes-Maritimes), le 1er Novembre 1926

Examinateurs de la Thèse

MM. CREYX, professeur..... *Président*

DE GRAILLY, professeur.. } *Juges*

FONTAN, professeur.... } *Juges*

LENG-LÉVY, prof. agrégé } *Juges*

BORDEAUX

IMPRIMERIE CASTERA

98, Rue Fondaudège

1951

AUBERT
(Louis-Jacques-Alfred)

Contribution à l'étude des leucémies à plasmocytes. — Castera, 1951. — In-8°, 68 p.

(*Thèse Méd. Bordeaux, 1950-1951. N° 131.*)

AUBERT
(Louis-Jacques-Alfred)

Contribution à l'étude des leucémies à plasmocytes. — Castera, 1951. — In-8°, 68 p.

(*Thèse Méd. Bordeaux, 1950-1951. N° 131.*)

AUBERT
(Louis-Jacques-Alfred)

Contribution à l'étude des leucémies à plasmocytes. — Castera, 1951. — In-8°, 68 p.

(*Thèse Méd. Bordeaux, 1950-1951. N° 131.*)

AUBERT
(Louis-Jacques-Alfred)

Contribution à l'étude des leucémies à plasmocytes. — Castera, 1951. — In-8°, 68 p.

(*Thèse Méd. Bordeaux, 1950-1951. N° 131.*)

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950-1951 N° 131

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES LEUCÉMIES A PLASMOCYTES

(Travail du Service de Clinique Médicale de l'Hôpital Saint-André)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 23 Juillet 1951

par

Louis-Jacques-Alfred AUBERT

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales.

né à CANNES (Alpes-Maritimes), le 1er Novembre 1926

Examinateurs de la Thèse

MM. CREYX, professeur..... *Président*

Dr GRAILLY, professeur.. } *Juges*

FONTAN, professeur.... } *Juges*

LENG-LÉVY, prof. agrégé } *Juges*

BORDEAUX

IMPRIMERIE CASTERA

98, Rue Fondaudège

1951

FACULTÉ DE MÉDECINE & DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN HONORAIRE : M. DUPÉRIÉ.

DOYEN : M. PORTMANN. — ASSESSEUR : M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.	*Zoologie et parasitologie*	SIGALAS.
id.	CREYX.	*Médecine expérimentale*	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	*Clinique ophtalmologique*	BEAUVIEUX.
id.	MASSÉ.	*Clinique chirurg. inf. et orthop.*	LOUBAT.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	*Clinique des maladies infectieuses*	N...
Clinique gynécologique	MAGENDIE.	*Chimie biologique et médicale*	TAYEAU.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	*Physique méd. et pharmaceutique*	PIFFAULT.
Anatomie	VILLEMIN.	*Méd. col. et clin. mal. exotiques*	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	MAYER.	*Clin. malad. cutanées et syphilit.*	JOULIA.
Hygiène et clin. de la tuberculose	PIÉCHAUD.	*Clin. des mal. des voies urinaires.*	DARGET.
Médecine légale et méd. du travail	DERVILLÉE.	*Clin. mal. nerveuses et mentales*	DELMAS-MARSALET.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	REBOUL.	*Clin. d'oto-rhino-laryngologie*	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	*Toxicologie et hygiène appliquée*	CASTAGNOU.
Matière médicale	GOLSE.	*Clinique odonto-stomatologique*	DUBECQ.
Pharmacie	VITTE.	*Botanique et cryptogamie*	GIRARD.
Physiologie	FABRE.	*Thérapeutique*	BROUSTET.
Clin. médic. des malad. des enfants.	FONTAN.		

Professeur à titre personnel : MESNARD (*Pharmacie*).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie), BLANQUET (Physique Pharmaceutique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.		MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL.	*Pharmacie* (1re Section)	R. GOLSE.
Physiologie	Mlle ROUGIER.	*Pharmacie* (2e Section)	MASQUELIER.
Bactériologie	MOUSTARDIER	*Pharmacie* (3e Section)	CAZAUX.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Médecine générale	SARIC.	*Ophtalmologie*	BESSIÈRE.
id.	DUBARRY.	*Oto-rhino-laryngologie*	DESPONS.
id.	TRAISSAC.	*Dermatologie et syphiligraphie*	LE COULANT.
id.	BERGOUIGNAN.	*Histologie*	N...
id.	LENG-LÉVY.	*Pédiatrie et puériculture*	VERGER.
Chirurgie générale	POUYANNE.	*Médecine légale et méd. du travail.*	L'ÉPÉE.
id.	LAUMONIER.	*Electro-radiologie*	LACHAPÈLE.
id.	CHAVANNAZ.	*Odonto-stomatologie*	MARONNEAUD
Chimie biologique	N...	*Urologie*	LANGE.
Obstétrique	MAHON.		
id.	CHASTRUSSE.		

COURS COMPLEMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	DUFOUR.	*Cryptogamie*	LAUBIE.
Accouchements	CHASTRUSSE.	*Pharmacie galénique*	MESNARD.
Puériculture	VERGER.	*Organographie et physiol. végétale*	TEMPÈRE.
id.	PERY.	*Chimie biologique*	NEUZIL.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	*Pathologie chirurgicale*	LAUMONIER.
id.	COUSTOU.	*id.*	VILLAR.
Anatomie	RIGAUD.	*Zoologie pharmaceutique*	BAILENGER.
Chimie minérale	BABIN.	*Hydrologie pharmaceutique*	CAZAUX.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R.UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MON FILS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES CAMARADES
DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A MES CAMARADES DE LA FACULTE

A MONSIEUR
LE MEDECIN GENERAL DE 2me CLASSE GALIACY,

Directeur de l'Ecole principale
du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales,
Commandeur de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre,
Médaille de la Résistance.

A MONSIEUR
LE MEDECIN CHEF DE 1re CLASSE SIMON,

Sous-Directeur de l'Ecole principale
du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales,
Médecin des Hôpitaux Maritimes,
Officier de la Légion d'Honneur,
Officier d'Académie,
Médaille d'Argent de l'Education Physique.

A NOS MAITRES
DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A NOS MAITRES
DE L'ECOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTE
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

A NOS MAITRES
DE LA FACULTE DES SCIENCES

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. DUBREUIL,

Chef de Clinique à la Faculté.

Maître et ami, il nous a sans cesse guidé au cours de notre travail.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. CREYX,

Professeur de Clinique Médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre,
Officier de l'Instruction Publique.

Nous profitons de l'occasion que nous fournit cette thèse pour exprimer à notre Maître toute notre gratitude et notre respectueux attachement.

A NOS JUGES :

A NOTRE MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR DE GRAILLY,

Professeur d'Anatomie pathologique et Microscopie clinique.
Médecin des Hôpitaux,
Membre correspondant
de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris,
Médecin de la Fondation Bergonié,
Officier de l'Instruction Publique,
Croix des Services Militaires Volontaires.

Pour l'honneur que vous nous avez fait en nous conseillant au cours de notre travail, nous vous exprimons notre respectueuse reconnaissance.

A NOTRE MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR FONTAN,

Professeur de Clinique Médicale des Maladies des Enfants,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de l'Instruction Publique.

A NOTRE MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J. LENG-LEVY,

Médecin des Hôpitaux,
Médaille d'Or des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre,
Officier de l'Ordre de la Libération,
King's Medal for Courage in the Cause of Freedom.

Introduction

Les leucémies à plasmocytes constituent une affection rare dont les cas publiés dans la littérature médicale sont peu nombreux surtout si l'on exclut de ce cadre les leucémies associées à des lésions osseuses du type myélomateux. C'est aux leucémies pures que nous limiterons notre étude, puis nous envisagerons le problème de leur autonomie et de leur place parmi les hémopathies.

Les leucémies à plasmocytes ont deux sortes d'affinités : avec les autres leucoses, avec les autres proliférations à plasmocytes. Ce dernier point surtout a fait l'objet de nombreuses études.

Avec les autres leucoses, les leucémies à plasmocytes présentent une double parenté : leur allure clinique et évolutive d'une part, leur systématisation anatomique de l'autre, avec analogie des phénomènes cellulaires monstrueux.

Quant à la place exacte qu'il convient d'attribuer à cette affection dans le cadre des proliférations plasmocytaires, les opinions des divers auteurs sont partagées. Certains, à tendance uniciste, rassemblent les différentes localisations hématopoiétiques et osseuses, en décrivant des formes de passage. D'autres, au contraire, isolent du cadre des leucémies à plasmocytes toutes les formes où les lésions osseuses du type myélome passent au premier plan.

L'ensemble des travaux réalisés jusqu'alors dans le but de résoudre ce problème n'a pas permis d'obtenir une solution définitive.

L'expérimentation, dans ce domaine, n'a pas pu apporter une contribution efficace, et les résultats obtenus chez la poule, le cobaye et la souris, sur lesquels on a pu créer à volonté des myélomes et des leucémies, avec passage de l'un à l'autre, ne semblent pas applicables à l'homme.

Quant à nous, sans vouloir d'emblée prendre une position stricte, et en admettant que toutes les proliférations plasmocytaires monstrueuses appartiennent à la même famille, qu'elles frappent le squelette, les viscères ou la moelle, ou l'ensemble de ces organes, nous pensons qu'il vaut mieux réserver, comme la plupart des auteurs, la dénomination de leucémie à plasmocytes à celles qui frappent avant tout les organes hématopoiétiques.

Nous pensons néanmoins que l'on peut faire entrer dans ce cadre certaines formes qui s'accompagnent de lésions osseuses discrètes, soit banales et observées dans diverses leucémies, quelle que soit leur nature histologique, soit même à la rigueur du type myélomateux.

Ainsi délimitées, les leucoses à plasmocytes, telles que nous allons maintenant les étudier, représentent une affection rarissime dont seulement une vingtaine d'observations ont été publiées.

Foa (1) décrit le premier, en 1902, sous le nom de « pseudo-leucémie plasmocellulaire » une affection cliniquement analogue aux autres leucémies connues, mais où les examens anatomo-pathologiques montraient un taux de plasmocytes très élevé dans la rate, le foie, la moelle osseuse, moindre dans les ganglions lymphatiques et le sang circulant.

En 1906, Aschoff (2) observe pour la première fois chez un malade atteint de myélome un taux important de

plasmocytes dans le sang et la nécropsie montre une infiltration de ces cellules dans les centres hématopoiétiques.

De nombreux autres cas de myélomes multiples au cours desquels se produisait un passage important de plasmocytes dans le sang ont été observés par la suite. Cette éventualité, bien qu'elle soit hors de notre sujet, ne doit pas être négligée, car elle montre la nécessité d'examens radiologiques du squelette dans tous les cas de leucémies à plasmocytes. Seules peuvent être retenues les observations mentionnant la pratique et les résultats de cette investigation.

En 1906, Gluzinski et Reichenstein (3) suivent une leucémie à plasmocytes où le taux de ces éléments dans le sang est de 17 %.

Ghon et Roman (4), en 1913, publient un cas analogue sous le nom d'« hyperplasie plasmocytaire pseudo-leucémique ».

Piney, en 1924, emploie le terme de « leucémie à plasmocytes » (5).

Muller et Mac Naughton (6) observent six cas de plasmocytomes avec plasmocytes dans le sang circulant et publient, en 1931, deux observations de leucémies à plasmocytes.

Dans la même année, Piney et Riach (7), au cours d'une étude sur la leucémie à plasmocytes, admettent l'existence de formes de passage entre celle-ci et le myélome multiple et proposent une classification de ces formes.

En 1934, Osgood et Hunter (8) rapportent un cas de leucémie à plasmocytes qu'ils considèrent comme le deuxième de la littérature médicale.

En 1936, Patek et Castle (9) publient le cas d'une femme de soixante ans présentant les signes cliniques d'une leucémie. La formule sanguine montre un taux de 27 % de plasmocytes et l'examen radiologique du squelette met en évidence des signes d'ostéoporose de plusieurs corps

vertébraux, et au niveau du crâne la présence de nombreuses petites géodes punctiformes. L'évolution fut fatale en quatorze jours et la nécropsie montra une infiltration diffuse de plasmocytes au niveau de tous les centres hématopoiétiques et du pancréas. Les auteurs interprètent ce cas comme une leucémie à plasmocytes, faisant passer au second plan les lésions osseuses constatées par la radiologie.

En 1937, Reiter et Freeman (10) rapportent le cas d'une femme de soixante-six ans atteinte de leucémie à plasmocytes et traitée par des extraits de foie et des préparations à base de fer. L'évolution fut fatale en quelques semaines. L'histologie montra une infiltration plasmocytaire de tous les viscères; le squelette était normal. Les auteurs, dans leurs conclusions, décrivent les formes de la lignée plasmocytaire et comparent les proliférations à plasmocytes et à lymphocytes; ils mettent en parallèle myélome et lymphosarcome, leucémie à plasmocytes et leucémie à lymphocytes, avec possibilité, pour les deux groupes, de passage des formes localisées aux formes diffuses.

En 1937, Lemaire, Uhry, Mallarmé et Mme Ganse (11) rapportent la première observation de leucémie à plasmocytes de la littérature médicale française.

En 1941, Lamy et Mme Willk (12) publient un nouveau cas sous le nom de leucose à plasmocytes. Dans l'étude qu'ils lui consacrent, ils font le point de la question en abordant les caractères cliniques, hématologiques et anatomiques de la maladie. Ils ne retiennent que douze cas, parmi ceux publiés jusqu'alors, méritant le diagnostic de leucémie à plasmocytes vraie.

Depuis cette dernière publication, d'autres observations ont été étudiées, notamment en France, mais nous les citerons au cours de notre étude anatomoclinique.

Il convient de signaler après cet aperçu historique de la maladie, les étapes franchies par les études histologiques et physiologiques sur le plasmocyte.

Waldeyer décrivit en 1875 des cellules, jusque-là inconnues, qu'il nomma « plasma-cell » à cause de l'abondance de leur protoplasme.

Ramon y Cajal, en 1890, reprit la description de ces cellules et en 1891 Unna insista sur la basophilie de leur protoplasme. C'est Marschalko qui, en 1895, précise la morphologie du noyau de ces cellules, que l'on trouve dans la moelle osseuse d'un sujet normal au taux de 0,5 à 1 %.

Nous citerons également la découverte en 1848 par Bence-Jones de l'albumosurie caractérisée par la présence dans l'urine d'une protéine particulière, qui porte depuis le nom de cet auteur.

Les travaux de Bing et Plum [13], publiés en 1937, ceux de Bgorneboe et Gormsen [14] tendent à apporter une solution au problème du rôle du plasmocyte dans l'élaboration des protides sériques et plus particulièrement des globulines.

A ces travaux et à ces observations, nous verserons au débat deux observations personnelles, l'une de leucémie généralisée, hépato-spléno-médullaire, l'autre de plasmocytome de la rate, que nous avons recueillies dans le service de nos maîtres, M. le Professeur Creyx et M. le Professeur Agrégé Leng-Lévy, et auxquelles M. le Professeur de Grailly a bien voulu s'intéresser.

Les aspects anatomo-cliniques

Ils peuvent être étudiés très schématiquement en deux grands groupes : les formes généralisées ou médullo-viscérales, et les formes localisées.

A. - LES FORMES GENERALISEES

Elles englobent la majorité des cas publiés. Nous reproduisons, dans leurs grandes lignes, les observations les plus typiques que nous offre la littérature médicale, auxquelles nous ajouterons notre observation personnelle. Nous aurons ainsi groupé les documents nécessaires pour brosser un tableau d'ensemble de la maladie et une classification de ses différentes formes :

Voici une première observation de REITER et FREEMAN (1937) [10] où le diagnostic fut une surprise d'autopsie :

Femme âgée de 66 ans, présentant depuis quatre mois une asthénie progressive, avec décoloration des muqueuses et des téguments, anémie rebelle à tout traitement qui nécessite son hospitalisation. Teint subictérique, albuminurie, Kahn négatif, glycémie 0 gr. 90, pas d'hypertrophie clinique des organes hématopoiétiques. La veille de son entrée à l'hôpital, elle avait eu une épistaxis.

Hémogramme : Globules rouges 2.420.000, leucocytes 7.000 avec polynucléaires neutrophiles 46, éosinophiles 0, lymphocytes 49, monocytes 5.

Evolution vers la mort en quelques semaines.

Nécropsie : rate 170 gr., rein 150 gr., foie 1.550 gr., squelette normal.

Histologie : infiltration importante à plasmocytes, avec plasmoblastes, du sang, de la rate, des reins, du foie, de la moelle osseuse et du pancréas. Dans ces deux derniers organes la plasmocytose atteint un taux voisin de 100 %.

En 1939, A. Lemaire, C. Uhry, G. Mallarmé et Mme Ganse [11] publient une observation de diagnostic très facile, mais où l'on note une transformation aiguë plasmoblastique :

Femme âgée de 35 ans, présentant depuis un mois et demi une asthénie avec anorexie et des épistaxis abondantes et récidivantes; depuis trois semaines tuméfaction douloureuse de la région sous-maxillaire gauche considérée comme secondaire à un accident de la dent de sagesse. La température persistante, l'accentuation de l'asthénie et de la pâleur des téguments nécessitent son hospitalisation. L'examen révèle une ulcération saignotante et infectée au niveau de la dent de sagesse inférieure gauche, une adénite avec périadénite sous-angulo maxillaire gauche, une hépato-splénomégalie importante, une petite adénopathie non douloureuse inguinale et carotidienne droite, quelques ecchymoses aux membres inférieurs, un épanchement pleural sérofibrineux droit.

Temps de saignement : 45'.

Temps de coagulation : 3'.

Signe du lacet : positif.

Hémogramme : Hémoglobine 35 %, globules rouges 1.150.000, globules blancs 17.500 avec polynucléaires neutrophiles 30, polynucléaires éosinophiles 2, lymphocytes 8, cellules souches 60 (30 typiques, 28 plasmocytaires et 2 monocytoïdes).

Myélogramme : Polynucléaires neutrophiles 3, métamyélocytes 7, myéloblastes 22, cellules souches 57 (dont 43 plasmocytoïdes et 14 endothéliformes), hématies nuclées 3.

Liquide pleural : réaction cellulaire intense (cellules endothéliales et plasmocytes).

Examens biologiques : Protides sanguins totaux 126 gr. 80, sérine 13 gr. 50, globuline 113 gr. 30, sérine/globuline 0,11. Formol-gel réaction positive, pas d'autoagglutination des hématies. Réaction de Paul et Bunnel négative. Albuminurie 2 gr. 50. Pas de protéinurie de Bence-Jones.

Radiographie du squelette : Images de décalcification diffuse de la tête humérale, des côtes, de la clavicule, du bassin et de la tête fémorale, mais pas de lacunes.

Evolution : Malgré les perfusions de sang, en quinze jours la mort survient, précédée par l'installation d'œdèmes importants et d'une ascite légère.

Nécropsie : Hypertrophie du foie, de la rate et des reins. L'histologie montre une infiltration plasmocytaire du parenchyme pulmonaire, du foie, de la rate, des reins. Les cellules hépatiques sont frappées de dégénérescence graisseuse, la structure de la rate est méconnaissable, le tissu interstitiel rénal est le siège de nombreuses suffusions sanguines. La moelle osseuse est presque exclusivement occupée par des plasmocytes.

En 1942, P. Chevallier, B. Hahn et A. Fiehrer (15) publient une observation de forme généralisée à prédominance polyganglionnaire, pseudo-hodgkinienne, dont le diagnostic ne fut affirmé qu'à la nécropsie. Malheureusement la moelle ne fut pas examinée.

Homme âgé de 59 ans, sans antécédents pathologiques, présentant en août 1933 une adénopathie sous-angulo-maxillaire droite, d'aspect inflammatoire, régressant en deux mois. En octobre 1933, adénopathie sous-angulo-maxillaire gauche. En quelques jours adénopathie inguinale gauche.

BW : négatif. Réaction pleurale gauche.

Hémogramme : Globules rouges 4.898.000, leucocytes 7.500 avec polynucléaires neutrophiles 71, lymphocytes 14,5, grand monocytes 10,5, polynucléaires éosinophiles 1,5, polynucléaires basophiles 1, formes de transition 1,5.

En janvier 1934, hospitalisation : asthénie, température oscillante, polyadénopathie asymétrique, œdème blanc, mou, du membre inférieur gauche ayant apparu en même temps que l'adénopathie inguinale, adénomégalies profondes abdominale et trachéobronchique, petite hépato-splénomégalie.

En fin janvier 1934, exanthème prurigineux.

La mort survient en mars après un épisode pulmonaire aigu et un ictère, au milieu de phénomènes œdémateux.

Nécropsie : Foie 2.350 gr., rate 650 gr.

Histologie : Plasmocytose importante des ganglions, du foie et de la rate.

En 1946, Hans Frank (16) publie une observation présentant un double intérêt par la proportion importante de plasmocytes dans le sang, permettant un diagnostic

rapide, et par l'existence d'épanchements des séreuses, également à plasmocytes :

Homme de 54 ans, qui ressent depuis six semaines une compression dans la partie droite du thorax avec toux et raucité de la voix. A l'hôpital on constate une pâleur mêlée de cyanose des muqueuses et des téguments, une orthopnée, une distension de l'abdomen, un ulcère jugal gauche en face de la deuxième prémolaire, un épanchement pleural droit. La ponction de l'ascite ramène quatre litres de liquide et celle de la plèvre cinq cents centimètres cubes. L'examen y révèle une forte réaction cellulaire à plasmocytes.

Hémogramme : Sur 5.100 leucocytes il existe 28 % de plasmocytes typiques.

Myélogramme : Prédominance considérable des plasmocytes.

L'évolution se fait vers la mort en quatre jours.

La nécropsie montre une infiltration importante de plasmocytes au niveau du foie et de la rate.

Dans une observation de J. Decourt, A. Rufens-Duval, J. Guillemin, D. Bouttier, en 1946 [17], on suit les différentes phases de la maladie : infiltration partielle de la moelle, puis grosse hépato-splénomégalie, enfin décharge de plasmocytes dans le sang. Cette forme permet, en quelque sorte, de saisir le maillon intermédiaire entre les formes généralisées et localisées.

Femme âgée de 49 ans, présentant depuis trois semaines une atteinte de l'état général avec douleurs préthoraciques et aménorrhée depuis cinq semaines. A l'examen : fièvre à 38°, pâleur des téguments, décoloration des muqueuses, pas d'hépato-splénomégalie ni d'adénopathie périphérique.

Hémogramme : Globules rouges 1.040.000, hémoglobine 30 %, leucocytes 5.200 dont polynucléaires neutrophiles 56, basophiles 5, éosinophiles 1, lymphocytes 25, monocytes 13.

Myélogramme : 53 % de plasmocytes.

Le squelette est radiologiquement normal.

Biologie : Absence d'albumose dans les urines, protides totaux sanguins 130 gr., sérine 70 gr., globuline 60, sérine/globuline 1,16.

Evolution : Apparition d'une ascite et d'une splénohépatomégalie rapidement considérable. L'hémogramme témoigne du

passage de plasmocytes dans le sang. Le foie et la rate sont le siège d'une plasmocytose importante. En un mois et demi la mort survient, dans un tableau d'ictère grave.

Nécropsie : Foie 3 kg. 100, rate 600 gr., adénopathie pré-aortique.

Histologie : Présence de cellules souches, de plasmoblastes et de plasmocytes en proportion importante au niveau de la moelle, de la rate et du foie. La structure du tissu splénique est conservée mais celle du foie est complètement modifiée avec dégénérescence accusée des cellules hépatiques.

L'année suivante, P. Croizat, L. Revol, R. Greyssel et P. Morel [18] attirent l'attention sur un cas avec aspect pseudo-granulique des poumons :

Femme âgée de 50 ans, hospitalisée pour asthénie progressive de longue date. Avant son entrée à l'hôpital, la malade avait subi une périnéorraphie qui avait nécessité, à cause de son état anémique, plusieurs transfusions de sang. Quatorze jours après l'intervention, l'état général s'effondre rapidement avec fièvre oscillante, gingivorragies. Il n'y a qu'une hypertrophie discrète du foie, pas de splénomégalie, ni d'adénopathies mais, au niveau des poumons on note la présence de râles humides disséminés et une submatité des sommets.

Hémogramme : Globules rouges 868.000, hémoglobine 20 %, leucocytes 5.000 dont polynucléaires neutrophiles 40,5, éosinophiles 1, basophiles 0,5, lymphocytes 15,5, mononucléaires 10, hémohistioblastes 3, myélocytes 1, métamyélocytes 1,5, hématies nuclées 4,5, plasmocytes 22, cellules de Türk 0,5.

Myélogramme : 72 % de cellules plasmocytiformes dont 68 % adultes. Présence de monstruosités nucléaires.

Biologie : Albuminosurie de Bence-Jones. Protides sanguins totaux 135 grammes. Sérine/globuline 0,20.

La radiologie permet de mettre en évidence au niveau du squelette des anomalies discrètes sous forme d'images arrondies d'aspect myélomateux affectant le crâne et le fémur gauche, et au niveau des poumons une infiltration bilatérale multimicronodulaire.

Nous citerons encore rapidement :

a) Une forme hépatosplénomégalique de G. Hemmeler [19] :

Femme âgée de 61 ans, présentant depuis trois mois environ de la pâleur et un affaiblissement progressif; apyrexie, splénohépatomégalie, pas de tuméfaction ganglionnaire.

Hémogramme : Hématies 1.400.000, leucocytes 18.000 avec myélocytes 1,5, métamyélocytes 0,5, polynucléaires neutrophiles 23,5, éosinophiles 1, mononucléaires 5, lymphocytes 11, plasmocytes 57,5; thrombocytes 145.000.

Myélogramme : Forte infiltration de plasmocytes (62 %).

b) Une forme anémique cryptique de L. Bertrand [20] dont le diagnostic fut une surprise de ponction sternale.

Il s'agissait d'un homme de 51 ans, atteint depuis cinq mois d'asthénie avec pâleur des téguments. A son entrée à l'hôpital : anémie importante, épistaxis, gingivorragies mais ni hépatosplénomégalie, ni adénopathies.

Hémogramme : Hématies 2.700.000, leucocytes 5.000; légère réaction normoblastique et myélocytaire.

Myélogramme : Infiltration plasmocytaire (95 %).

Biologie : Albumosurie 14 gr. par litre. Sérine 28 gr., globuline 30 gr. Sérine/globuline 0,95.

Radiologie du squelette : Légère décalcification rachidienne.

La mort survient en dix mois; à la période préagonique on note le passage de plasmocytes dans le sang.

c) Une observation de V. Blanchi, A. Giampalno, A. Marmont, de Gênes (1949) [21] dont le diagnostic ne put être porté qu'à la nécropsie car les ponctions sternales furent toujours blanches, signe qui paraît se voir dans certains cas de leucoses plasmocytaires et sur lequel nous reviendrons :

Homme de 66 ans, hospitalisé pour épistaxis, anémie, lésions inflammatoires de la cavité buccale, hépatosplénomégalie modérée sans adénopathies nettes.

Hémogramme : Anémie normochrome avec leucopénie.

Myélogramme : Prélèvement de la moelle impossible à plusieurs reprises et en divers points du squelette.

Squelette radiologiquement normal.

Biologie : Pas de protéinurie. Le sang se gélifie rapidement à la température ambiante malgré les anticoagulants. Cette gélification est réversible à 37°.

A la phase préagonique, passage de plasmocytes dans le sang.

Nécropsie : Moelle relativement abondante, siège d'une prolifération plasmocytaire diffuse. Net virage plasmocytaire dans les ganglions et la rate.

Nous insisterons maintenant sur l'observation recueillie dans le service de M. le Professeur Creyx et de M. le Professeur Agrégé Leng-Lévy, dont le diagnostic fut une découverte de la ponction sternale pratiquée en vue de déterminer la nature d'une anémie grave, fébrile, persistante (24).

M. Jean D..., 54 ans, caissier à la Banque de France, entre le 29 novembre 1950 dans le service de M. le Professeur Creyx, sur les conseils du Docteur Wolff, d'Arcachon, pour état anémique persistant et rebelle, d'origine indéterminée.

Depuis le mois d'août dernier, ce malade présente essentiellement une grande asthénie avec amaigrissement et pâleur. Ses examens hématologiques pratiqués régulièrement depuis septembre dernier, montrent *une anémie progressive* (3.890.000 le 19 septembre, 2.900.000 le 17 octobre, 2.500.000 le 16 novembre, 2.300.000 le 25 novembre), anémie légèrement hyperchrome s'accompagnant d'anisocytose, de poïkilocytose, de rares macrocytes sans hématies nucléées. Le taux des leucocytes oscille suivant les examens, entre 3.500 et 5.800. La formule leucocytaire indique *une prédominance constante des éléments mononucléés* autour de 50 %, avec une flèche à 70 % le 16 novembre. Ces éléments mononucléés sont constitués par un taux de monocytes inférieur à 10 % et des lymphocytes de petite ou de grande taille. Par contre, on ne signale pas dans ces examens pratiqués en ville, la présence de plasmocytes.

Différents examens effectués en vue de reconnaître l'origine de cette anémie (dosage de l'urée sanguine, recherche d'hémorragies digestives occultes, radiologie digestive) ont été négatifs.

Devant la persistance et l'aggravation progressive de cette anémie, résistant au traitement symptomatique et à une série d'injections de vitamine B 12, devant l'existence d'une hépatomégalie modérée, le malade est alors envoyé dans le service pour bilan hématologique complet.

Dans les *antécédents* de ce malade, on ne retrouve rien d'intéressant, simplement la notion d'un sujet inquiet, volontiers dépressif et qui semble avoir été surmené au point de vue professionnel ces dernières années.

L'examen à l'entrée indique qu'il s'agit d'un sujet amaigri, asthénié, très pâle, présentant un état subfébrile autour de 37° 5-38°, qui existait d'ailleurs avant son entrée dans le service. On ne constate pas de subictère des conjonctives, ni d'œdème, ni d'infiltration de la face.

L'examen des organes hématopoiétiques montre l'absence complète d'adénopathies périphériques, la rate n'est pas palpable et est percutable sur trois travers de doigts. Le sternum n'est pas douloureux à la pression.

Le foie est modérément augmenté de volume; il dépasse le rebord costal d'un travers de doigt, au niveau de l'hypochondre, et déborde nettement dans le creux épigastrique.

Ce malade n'a pas présenté d'hémorragies cutanéo-muqueuses.

Du côté de l'appareil digestif, on note depuis plusieurs semaines une décoloration intermittente des matières qui deviennent grisâtres ou nettement blanches, mais sans gouttelettes graisseuses.

Le cœur est normal, la tension artérielle à 11-6. L'examen clinique et radiologique des poumons et du médiastin est négatif.

L'examen de la cavité buccale montre l'absence d'hypertrophie des amygdales et de signes inflammatoires ou hémorragiques.

L'examen complet du squelette, au point de vue radiologique (crâne, thorax, bassin, tibias, humérus) montre l'absence de lésions à l'exclusion, au niveau de certaines côtes, d'une décalcification diffuse donnant à l'os un aspect marécageux, beaucoup plus proche de ce que l'on voit en général dans les leucoses que de l'aspect lacunaire des myélomes multiples.

Bilan humoral

Urines : Albumine 4 gr.

Avec réaction de Bence-Jones : positive.

Les réactions quantitatives de cette protéinurie ont donné en moyenne un taux de 4 gr. par litre.

Sang : Protides : Totaux 91 gr.; Sérine 58 gr.; Globuline 43 gr.; Rapport sérine/globuline 1,35.

Vitesse de sédimentation : 10 mm. en un heure (Westergreen).

Thymol-test : 6.

Test de floculation à l'eau distillée : Négatif.

Réaction de Hanger : Négative.

B.W. : Négatif.

Vernes résorcine : 18 d.o.

Prothrombine : 60 %.

Bilan hématologique (Dr Dubreuil)

Temps de saignement : 3'.

Temps de coagulation : 10'.

Signe du lacet : Négatif.

Hémogramme à l'entrée : hématies 1.500.000; G.B. 5.600; Polyneutro 57; mono 16; lympho 21; plasmocytes 6.

Anisocytose sans mégalocytose, mais présence de macrocytes. Quelques hématies polychromatophiles. Absence d'érythroblastes.

Certains polynucléaires ont des granulations toxiques de P.-E. Weill.

Les plaquettes sont diminuées, s'isolent volontiers par deux ou trois et sont de tailles inégales avec mégathrombocytose.

Présence de cellules de Türck et de rares cellules endothélioïdes.

Myélogramme : Sternum friable, bien que l'aiguille soit en bonne place, on retire après aspiration prolongée juste assez de moelle pour faire un frottis.

1° Disparition quasi complète des cellules normales, des lignées rouge et myéloïde;

2° A la place, *prolifération lymphoplasmocytaire* constituée par des lymphocytes adultes et surtout par des cellules bien plus nombreuses de la lignée plasmocytaire. Les formes adultes, petites, très basophiles, à noyau foncé, sont les plus nombreuses, mais on note également des cellules de Türck, pâles ou hyperbasophiles, et des plasmoblastes.

Il faut souligner l'aspect monstrueux de cette prolifération : disposition en placards de 10 à 20 plasmocytes, cellules à deux noyaux, cellules à noyau un peu bourgeonnant, anisocytose pour un même stade évolutif; certains plasmocytes adultes ont un cytoplasme étiré comme les cellules endothélioïdes.

Donc, aspect typique de leucose à plasmocytes.

Ponction du foie (voie intercostale antéro-supérieure) : Foie dur. Les frottis montrent, à côté de cellules hépatiques souvent à noyau nu, un nombre bien plus important de cellules anormales. Celles-ci comprennent, d'une part un petit nombre de lymphocytes adultes, de l'autre une prolifération majeure faite de cellules de la lignée plasmocytaire — petits plasmocytes adultes, cellules de Türck et plasmoblastes — Polymorphisme cellulaire, anisocytose et cellules à deux noyaux.

L'aspect est donc voisin de celui du myélogramme.

Le malade est traité par une série de dix transfusions de 200 cc. de sang isogroupe, à raison de trois par semaine. Celles-ci sont bien tolérées et on note à la suite une amélioration de l'état général et une ascension du taux des hématies vers 3.000.000, mais, par contre, une augmentation de la plasmocytose sanguine variant de 10 à 16 %, tandis que l'aspect des plaquettes reste inchangé. Un myélogramme de contrôle montre une légère réapparition des cellules normales, par rapport à l'examen initial, mais celles-ci restent néanmoins étouffées par la prolifération plasmocytaire.

De toutes ces observations nous pouvons dégager un certain nombre de points communs qui vont nous permettre de brosser un *tableau d'ensemble de la maladie.*

D'emblée apparaît la nécessité de l'examen du sang et plus souvent encore celui de la moelle, qui permettent de porter le diagnostic devant des signes cliniques banaux empruntés aux leucoses et aux anémies graves.

C'est en général l'aspect *clinique d'une leucose subaiguë*. Il est caractérisé par une asthénie d'apparition récente, associée à une décoloration des muqueuses et des téguments, témoins de l'anémie grave, une fièvre oscillante et modérée, un syndrome hémorragique variable qui peut apparaître soit sous forme de gingivorragies associées ou non à une infection endo-buccale, soit sous forme d'épistaxis ou de purpura.

L'examen des organes hématopoiétiques révèle des anomalies diverses. Le foie, s'il est augmenté de volume, présente une consistance ferme; son bord inférieur est lisse et non douloureux. La rate, quelquefois difficile à apprécier, peut être le siège d'une hypertrophie importante, et la palpation met en évidence son bord inférieur bien au-dessous du rebord costal. Elle est alors régulière, lisse, ferme plus que dure, en général indolore et mobile à la respiration. L'exploration des ganglions lymphatiques doit porter sur les zones ganglionnaires superficielles et profondes. Les adénopathies superficielles, faciles à apprécier par la palpation, réalisent des tuméfactions de grosseur variable, fermes mais non ligneuses, indolores, sans périadénite. Les adénopathies profondes abdominales ne pourront pas être affirmées cliniquement, mais seront soupçonnées devant une diarrhée ou une ascite, signes anormaux dans les splénomégalies des leucoses et des maladies de système. La radiographie thoracique permettra de reconnaître beaucoup plus souvent qu'un syn-

drome médiastinal la présence d'une adénopathie trachéo-bronchique.

Il est plus rare d'observer des épanchements pleuraux ou péritonéaux à plasmocytes; on a parfois signalé une plasmocytose du liquide céphalo-rachidien.

Devant cet aspect clinique banal la parole reste aux examens hématologiques qui permettront de mettre en évidence l'élément caractéristique de cette prolifération, le *plasmocyte,* et d'en observer les différents aspects que nous allons étudier avant d'envisager sa répartition dans les différents diagrammes hématologiques.

Le plasmocyte adulte est une cellule de 15 à 20 μ de diamètre, ovalaire, en raquette, ayant un protoplasme abondant, basophile. Son noyau est excentrique, rond ou ovalaire, relativement petit. Son axe est le plus souvent perpendiculaire à celui de la cellule. La chromatine est disposée en amas épais, périphériques, quelquefois en rayons de roue. Le cytoplasme périnucléaire constitue un mince croissant ayant une faible affinité tinctoriale et contraste nettement avec le cytoplasme périphérique hyperbasophile.

A côté du plasmocyte adulte, on trouve trois ordres de cellules de la même lignée :

a) De cellules jeunes, éléments souches méritant le nom de *plasmoblastes,* qui semblent dériver directement de la cellule réticulaire indifférenciée et qui sont, en quelque sorte, des histioblastes déjà différenciés dans le sens plasmocytaire. Il s'agit de grosses cellules rappelant le plasmocyte par leur forme et la disposition excentrique du noyau qui, gros par rapport au cytoplasme, a une chromatine claire et fine (comme les cellules blastiques) et est en général nucléolé. Le cytoplasme est tantôt basophile, plus souvent bleu clair ou violacé, avec ou sans grains azurophiles, mais ne présente jamais les deux zones de coloration différente du plasmocyte évolué.

b) Des *cellules plasmocytaires intermédiaires*, stade normal entre le plasmocyte et le plasmoblaste, qui se caractérisent par un noyau non nucléolé, plus foncé, plus dense, à chromatine en croutelles ou en rayons de roue. Ce noyau occupe le sommet d'un large protoplasme en raquette, de coloration bleutée, ou polychromatophile qui renferme parfois des vacuoles ou des grains azurophiles, mais qui ne présente pas, non plus, les deux zones de coloration différente, spécifiques du plasmocyte adulte. Certains auteurs leur donnent le nom de cellules de Türck, qui pour eux est synonyme de cellules plasmocytaires intermédiaires.

c) Un type cellulaire que l'on rencontre plus habituellement dans les proliférations plasmocytaires et plus particulièrement dans les myélomes et les leucémies à plasmocytes et auquel l'on réserve plus communément le nom de cellule de Türck. Le noyau est très gros comme dans le plasmoblaste, n'est pas nucléolé et a une chromatine disposée en fines croutelles, ce qui lui donne un aspect relativement jeune. Par contre, le cytoplasme, très étroit par rapport au noyau, présente, comme dans le plasmocyte adulte, une zone périnucléaire bleu clair, cerclée d'une zone hyperbasophile. Le cytoplasme peut être excentré par rapport au noyau, ce qui est caractéristique mais peut aussi rappeler la disposition de l'hémocytoblaste dont on fera la différence par l'absence de nucléoles, l'aspect plus dense de la chromatine et la coexistence de nombreuses cellules plasmocytaires typiques.

Cette cellule offre donc un exemple de dissociation entre un noyau qui est resté jeune et un cytoplasme qui a évolué. Il n'est pas surprenant de la rencontrer dans une prolifération plasmocytaire monstrueuse.

1° L'hémogramme montre deux sortes de signes :

a) *des signes banaux* communs à toutes les leucémies ;

— l'anémie : le chiffre globulaire est variable mais souvent inférieur à 2.500.000. En plus de cette anomalie numérique on peut rencontrer des anomalies de forme, de taille et de maturation avec présence d'éléments immatures de la lignée érythrocytaire; mais cette dernière éventualité est exceptionnelle et il s'agit le plus souvent d'un petit pourcentage de normoblastes acidophiles.

— la thrombopénie : le nombre des plaquettes est diminué, celles-ci sont de tailles inégales et volontiers disposées par deux, trois ou isolées.

— la variation du chiffre leucocytaire dans le sens d'une leucocytose ou plus souvent d'une leucopénie modérée, avec prédominance des éléments lymphomonocytaires dont le taux atteint ou dépasse 50 %. On note quelquefois une réaction éosinophile ou histiocytaire.

b) *des signes spécifiques* qui sont rares et qui, lorsqu'ils existent, peuvent permettre alors d'évoquer la leucémie à plasmocytes. En effet, l'existence de plasmocytes dans le sang est très inconstante, souvent tardive, presque toujours minime (5 à 10 %). Ce n'est en général qu'à la période tout à fait terminale que l'examen de sang pourra permettre d'affirmer le diagnostic. Il s'agit de petits plasmocytes adultes ou de cellules de Türk, exceptionnellement de plasmoblastes.

2° Le myélogramme est l'examen important, la pièce maîtresse du diagnostic à cause de la discrétion de la plasmocytose sanguine. Les cellules normales de la moelle c'est-à-dire les lignées normoblastique et myéloïde sont étouffées par une prolifération plasmocytaire pouvant atteindre jusqu'à 90 et 95 %. Elle est constitué par les différents types cellulaires que nous avons décrits, avec prédominance de formes évoluées, existence de nombreuses formes intermédiaires, cellules de Türk hyperbasophiles, anisocytose, existence de formes binuclées; en-

semble de signes qui permettent d'affirmer une prolifération maligne.

Plus rarement la plasmocytose n'est que partielle, on assiste à un envahissement progressif de la moelle, mais pour affirmer la forme généralisée on exigera une plasmocytose supérieure à 15 à 20 %.

Dans les formes vues tardivement ou à évolution très rapide, on trouvera un taux très important d'éléments souches nucléolés, soit nettement différenciés dans le sens plasmoblastique, soit peu différenciés rappelant des histioblastes ou même des cellules souches d'autres lignées (ce qui explique des interprétations curieuses dans certaines observations).

On peut même voir, à un degré de plus, un véritable hiatus leucémique avec disparition des cellules intermédiaires entre les cellules souches et les cellules adultes.

Signalons aussi la difficulté d'aspirer le suc médullaire dans notre observation et même l'impossibilité dans celle des auteurs génois; ce serait un signe inconstant mais peut-être caractéristique des leucoses à plasmocytes.

3° Le SPLÉNOGRAMME, l'HÉPATOGRAMME, plus rarement l'ADÉNOGRAMME montreront une infiltration plasmocytaire de ces organes, souvent panachée d'ailleurs de cellules lymphoïdes ou d'histiocytes d'autre nature. En réalité, les ponctions de ces organes seront en général inutiles pour porter le diagnostic dans le cas des formes généralisées.

Nous y reviendrons à propos des formes localisées où leur pratique s'impose pour établir le diagnostic.

Essai de classification anatomoclinique

A côté du tableau que nous venons de décrire, commun à l'ensemble des leucoses plasmocytaires généralisées, il ressort de la lecture des observations et de leurs aspects

particuliers que l'on peut les classer en un certain nombre de grandes formes anatomocliniques :

1° *Les formes leucémiques complètes* où sont associées une polyadénopathie et une hépatosplénomégalie. Celle-ci est soit notable, soit modérée. Dans le premier cas, cliniquement facile à mettre en évidence, elle est souvent accompagnée de troubles digestifs de la série hépatique, plus rarement d'un ascite (Observation de M. Lamy et Mme Willk [12], de Decourt et Rubens-Duval [17]).

Si l'hépatosplénomégalie est discrète, elle pourra passer inaperçue cliniquement et constituer une surprise de nécropsie (Observation de A. Lemaire, P. Uhry, J. Mallarmé et Mme Ganse [11].

2° *Les formes à prédominance ganglionnaire.* Elles mériteraient le nom de pseudo-hodgkiniennes. Le début est celui d'une anémie grave avec intumescence ganglionnaire d'abord localisée, puis s'étendant au cours de l'évolution à tous les territoires ganglionnaires. Les adénomégalies profondes ne seront souvent qu'une découverte nécropsique.

L'évolution clinique est identique à celle des autres formes et près de son terme peut apparaître une hypertrophie du foie et de la rate qui reste au second plan.

L'examen essentiel réside dans l'établissement simultané de l'adénogramme et du myélogramme qui témoigent réciproquement de la prolifération plasmocytaire monstrueuse (P. Chevallier [15]).

3° *Les formes splénohépatiques.* C'est le tableau d'une hépatosplénomégalie dont il faut déterminer la nature par le myélogramme, et, si l'on veut, par la ponction de ces organes. Trois aspects pourront se voir :

a) Grosse hépatosplénomégalie;

b) Hypertrophie considérable de l'un de ces organes, l'autre étant peu palpable ou simplement modifié histiologiquement;

c) Hépatosplénomégalie modérée.

4° *Les formes sans hypertrophie appréciable des organes hématopoiétiques.* C'est le myélogramme qui fait le diagnostic et c'est alors qu'alerté par ses renseignements on recherche plus soigneusement une rate seulement percutable. La ponction du foie, malgré son volume sensiblement normal, peut montrer une prolifération plasmocytaire. Cette ponction d'un organe peu augmenté de volume mais en général plus ferme que normalement, est peu dangereuse alors que celle des petites rates sera proscrite ici car elle est inutile et à l'origine d'accidents.

5° *Quelques formes particulières, enfin, méritent d'être signalées :*

a) *Les formes à manifestations pleuro-pulmonaires.*

Dans certaines observations il est mentionné un épanchement pleural sérifibrineux ou hémorragique où l'examen microscopique révèle une plasmocytose importante (Lemaire [11], H. Frank [16]), mais l'existence de lésions pulmonaires n'est guère signalée que par les auteurs lyonnais (Croizat [18]).

Dans cette dernière éventualité l'attention est attirée par des signes fonctionnels banaux mais anormaux dans une leucémie : toux, expectoration, dyspnée. L'examen clinique révèle de nombreux râles humides disséminés avec diminution de la sonorité à la percussion. La radiologie montre des images micronodulaires analogues à celles d'une miliaire. Les alvéoles apparaissent, à la nécropsie, remplies d'un liquide albumineux et leurs parois sont largement infiltrées de plasmocytes. Cette observation est un exemple de plus qui montre que de mêmes signes cliniques et radiologiques, de processus micronodulaires, peuvent être réalisés par des infiltrats de natures différentes, puisque, en somme, c'est l'aspect qui a été décrit dans des hémopathies d'autre nature :

dans la maladie de HODGKIN, dans la réticulose histiomonocytaire et dans la maladie de BESNIER, BOECK, SCHAUMANN.

b) *Les formes à manifestations osseuses* d'où sont exclues, comme on l'a signalé dès le début, les myélomes avec manifestations leucémiques. Nous décrirons seulement ici les leucoses plasmocytaires accompagnées :

1° soit d'images osseuses de décalcification (aspect de mouchetures, d'ostéoporose) localisées à certaines parties du squelette (crâne, côtes, régions juxta-épiphysaires), qui en somme évoquent l'aspect de lésions squelettiques banales au cours des leucoses, bien différent des images lacunaires du myélome (Observation de A. LEMAIRE [11], de L. BERTRAN [20], observation personnelle).

2° soit de rares lacunes évoquant le myélome mais nettement au deuxième plan et servant de formes de transition avec la maladie de KAHLER. C'est ce qui existait dans les observations de CROIZAT [18] et de PATEK [9].

Nous reviendrons ultérieurement sur ces formes intéressantes qui sont à la limite de la leucose plasmocytaire pure telle que nous l'entendons et de la maladie de KAHLER avec infiltration viscérale, et ceci est un argument en faveur de la théorie uniciste qui tend à grouper les différents processus plasmocytaires viscéraux, osseux et mixtes.

B. - LES FORMES LOCALISEES OU VISCERALES

Ces formes, en général spléniques ou spléno hépatiques, ont un double intérêt.

Elles sont, de même que les lymphoïdoses, pour les leucémies lymphoïdes, un exemple de début localisé, et même parfois longtemps localisé, de processus leucosiques authentiques et fournissent un argument puissant aux auteurs qui veulent assimiler certaines leucémies aux

cancers avec une localisation initiale, puis une généralisation par étapes, peut-être même par métastases.

Elles permettent, d'autre part, de rapprocher les leucoses plasmocytaires des proliférations localisées, tout au moins au début, du système réticuloendothélial, autrement dit des réticuloses histiomonocytaires. Ceci n'est pas surprenant si l'on considère que le plasmocyte est une cellule très différenciée et très mobile du système réticulohistiocytaire, si bien qu'il peut proliférer tantôt comme une cellule mobile du sang, c'est-à-dire donner une leucose généralisée, tantôt comme un élément histiocytaire, c'est-à-dire engendrer une maladie de système localisée, un plasmocytome.

Cette notion de plasmocytome, sous-variété des réticuloses histiomonocytaires, est particulièrement admise par Cazal qui y insiste dans son ouvrage sur les réticuloses histiomonocytaires (22). Nous devons à cet auteur une observation particulièrement intéressante de plasmocytomes ganglionnaires et splénique, publiée en 1944 en collaboration avec Jambon et Chaptal (23) et dont nous reproduisons ici les grandes lignes :

Femme âgée de 65 ans, atteinte depuis un mois d'asthénie, avec une fièvre irrégulière atteignant souvent 40°. En même temps apparaît une adénopathie cervicale. L'asthénie s'accentue, les adénopathies se généralisent, les téguments deviennent pâles. A son entrée à l'hôpital : adénopathies généralisées, plus accentuées dans les régions cervicale et axillaire gauche; grosse hépatosplénomégalie.

Hémogramme : Globules rouges 2.460.000, leucocytes 5.600, dont: polynucléaires neutrophiles 75, monocytes 2, lymphocytes 23.

Myélogramme : Proérytroblastes 3, érythroblastes 8, myéloblastes 1, myélocytes et métamyélocytes 29, polynucléaires 25, lymphocytes 6, cellules réticulaires 4, plasmocytes 24.

Splénogramme : Polynucléaires neutrophiles 18, polynucléaires éosinophiles 3, monocytes 5, lymphocytes 23, plasmocytes 51.

Hépatogramme : Prolifération réticulaire sans transformation plasmocytaire avec dégénérescence des cellules hépatiques.

Sur une coupe histologique obtenue par *biopsie ganglionnaire*, la structure normale a disparu. Les lymphocytes sont remplacés par des éléments réticulo-histiocytaires qui se divisent activement et se transforment en plasmocytes.

Evolution : La mort survient en trois mois.

Nous en rapprocherons une observation inédite de plasmocytome de la rate recueillie dans le Service de nos Maîtres, M. le Professeur Creyx et M. le Professeur Agrégé Leng-Lévy, en 1949.

M. Louis R..., âgé de 58 ans, peintre en bâtiment, entre dans le Service de Clinique Médicale, le 6 juin 1949, pour syndrome hémorragique.

Ce malade avait utilisé autrefois, du fait de sa profession, des couleurs à base de plomb et avait même présenté, en 1926, un syndrome abdominal aigu pour lequel le diagnostic de coliques de plomb fut porté. Depuis cette époque, toutefois, il était en bonne santé, à l'exclusion de quelques troubles dyspeptiques.

Depuis trois mois étaient apparus des signes nouveaux : asthénie intense physique et intellectuelle, anorexie pour la viande et les graisses cuites avec dégoût du tabac, amaigrissement notable, sueurs profuses diurnes et nocturnes et quelques manifestations hémorragiques sous la forme de quelques taches purpuriques et surtout de gingivorragies; à plusieurs reprises il a présenté du mœlena.

Dans ses antécédents on relève encore une fièvre typhoïde en 1945.

L'examen, à l'entrée, montre qu'il s'agit d'un malade apyrétique, pâle, amaigri, présentant au niveau de la cavité buccale des gencives œdémaciées saignant spontanément et au contact; il n'y a pas de fétidité de l'haleine ni d'altération des amygdales.

L'exploration des aires ganglionnaires est négative, la rate est modérément augmentée de volume sans être palpable. Le foie est normal. On ne note pas de purpura.

Le squelette est normal.

L'examen de l'appareil cardio-vasculaire est négatif.

L'examen radiologique complet du tube digestif montre simplement un dolichocolon avec ptose du colon transverse et déformation en boucle de l'angle gauche, sans doute par refoulement splénique.

Examen de laboratoire :

Albuminurie : 0,08 gr.
Azotémie : 0,38 gr.

Cholestérol : 1,38 gr.
Calcémie : 0,93 gr.
Réaction de Bordet-Wassermann : négative.
Thymol test : + 42.
Floculation à l'eau distillée : 4.
Prothrombine : 100 %.

Hémogramme :

Hémoglobine : 60 %.
Hématies : 3.000.000.
Leucocytes : 10.000.
Polynucléaires neutrophiles : 66 %.
Monocytes : 3 %.
Lymphocytes : 31 %.
Le nombre des plaquettes est légèrement diminué.
Absence de normoblastes et d'hématies basophiles mais anisocytose.
Temps de saignement : 5 minutes.
Temps de coagulation : 8 minutes.
Signe du lacet : négatif.

Myélogramme :

Moelle riche, d'aspect sensiblement normal, où l'on note cependant une prolifération modérée de la série normoblastique portant principalement sur les éléments basophiles et polychromatophiles; normoblastose vraisemblablement en rapport avec l'anémie. D'autre part, il y a une réaction plasmocytaire n'excédant pas 10 % portant sur les plasmocytes adultes et les cellules de Türk. L'aspect des mégacaryocytes et des plaquettes est normal.

On conclut à l'existence d'une anémie isochrome faiblement régénérative avec syndrome hémorragique mais on ne peut préciser son origine. On se contente donc d'un traitement purement symptomatique : extraits de foie, Vitamine P, Adrénoxyl, K-Thrombyl, on fait même plusieurs transfusions de 250 cc. car l'anémie augmente progressivement et les gingivorragies persistent. A la suite de ces transfusions on fait un traitement prolongé au Benzogynœstryl.

L'anémie persistera autour de 2.000.000 sans autres modifications bien caractéristiques de l'hémogramme. On constate cependant une accentuation de la tendance lymphomonocytaire de la formule (40 % à 60 % suivant les numérations); le 13 juillet apparaissent quelques plasmocytes au nombre de 2 %; en outre, à partir du mois d'août, on constate une diminution plus marquée des plaquettes.

Le 12 octobre, à l'occasion d'un examen de sang, une petite décharge de plasmocytes est constatée. Alerté par ce signe on refait un bilan hématologique complet.

Hémogramme :
Hémoglobine : 45 %.
Hématies : 1.800.000.
Leucocytes : 14.400.

Plaquettes assez nombreuses mais souvent isolées ou disposées par deux avec des formes de grande taille (mégathrombocytes).

Formule leucocytaire : polynucléaires neutrophiles 32; polynucléaires éosinophiles 9; lymphocytes 26; monocytes 26; plasmocytes 7.

Les monocytes sont normaux pour la plupart et de taille modérée. Cependant certains d'entre eux, plus volumineux, ont un noyau irrégulier, quelquefois riederiforme. On note quelques cellules endothélioïdes.

Les cellules plasmocytaires sont le plus souvent de petite taille, très basophiles (type plasmocyte adulte), plus rarement à cytoplasme étalé. Il existe des cellules de Türk hyperbasophiles et de grande taille.

Myélogramme :

Moelle riche, les lignées normoblastique et myéloïde sont sensiblement normales. Présence de mégacaryocytes et d'amas de plaquettes. On note 17,5 % de cellules plasmocytaires (petits plasmocytes, plasmocytes à cytoplasme étalé, quelques cellules de Türk hyperbasophiles.

Le taux de prothrombine est de 75 %.

Devant cette présence, franchement anormale de plasmocytes dans le sang et la moelle, on s'oriente vers une maladie de système, d'autant plus que la rate a augmenté de volume et que son bord inférieur est devenu palpable. On décide alors de pratiquer un splénogramme qui paraît seul susceptible de donner la clef du diagnostic et d'orienter le traitement malgré les dangers que présente la ponction du fait du terrain hémorragique et du faible volume de la rate obligeant à l'aborder par voie intercostale. Le malade fait d'ailleurs à la suite de cette intervention une hémorragie dans le péritoine que vérifiera la nécropsie. Celle-ci montre en outre que la rate est nettement augmentée de volume et présente à la coupe de multiples granulations blanchâtres de la taille d'une lentille. Le foie, le cœur, les poumons sont d'aspect normal; il n'y a pas d'adénopathie.

L'examen histologique du fragment splénique prélevé montre surtout un renaniement fibreux de l'organe. Il est d'ailleurs vraisemblable qu'un prélèvement fait dans une autre zone aurait donné des renseignements plus intéressants; en effet, le splénogramme pratiqué lors de la ponction était assez démonstratif. Il est très riche et un pourcentage des éléments établi sur un total de trois cents nous donne :

Polynucléaires neutrophiles 12 %; Polynucléaires éosinophiles 4 %; Lymphocytes 60 %; Plasmocytes 18 %; Monocytes 4 %; Cellules riederiformes 2 %.

Parmi les lymphocytes on note une proportion importante de moyens monos (près de la moitié). Les cellules plasmocytaires sont représentées par de petits plasmocytes adultes, de rares plasmoblastes et surtout par des cellules intermédiaires (grands plasmocytes à cytoplasme étalé et clair, et grosses cellules de Türk à noyau volumineux avec cytoplasme étroit et hyperbasophile).

On a noté de grands plasmocytes à deux noyaux, un plasmocyte à granulations éosinophiles.

On trouve sur le frottis de nombreux et volumineux amas de plaquettes.

En conclusion, ce splénogramme présente une prolifération plasmocytaire modérée mais manifeste. L'aspect polymorphe et anormal des cellules avec formes nucléolées et nombreuses cellules de Türk géantes hyperbasophiles ayant encore plus de valeur que le pourcentage lui-même. D'ailleurs, sur certains champs, les plasmocytes sont en majorité, alors que le taux normal des plasmocytes dans la rate n'excède pas 3 %.

Aspect d'ensemble des formes localisées

D'après les faits d'observation rapportés ci-dessus, nous voyons que le tableau clinique de ces formes rappelle celui des formes généralisées. L'évolution reste en définitive la même mais elle se fait par étapes plus ou moins rapides. L'envahissement de la moelle par des éléments plasmocytaires est tardif, et durant la presque totalité de la maladie, seuls les organes hématopoiétiques viscéraux sont le siège d'une plasmocytose importante, tandis que le taux des plasmocytes médullaires ne dépasse pas 20 à 25 %. Cette discrétion de la plasmocytose médullaire est comparable à celle de la lymphocytose médullaire des lymphoïdoses.

L'examen histologique des organes hématopoiétiques viscéraux plus que le myélogramme permet donc de porter le diagnostic, mais chez ces malades anémiés et saignant facilement des problèmes d'indications et de techniques se posent.

A) *La ponction splénique* se fait quelquefois par voie intercostale, mais chaque fois que la rate déborde nettement les fausses côtes, il y a intérêt à la faire par voie sous-costale le plus antérieurement possible; ainsi elle est peu douloureuse et moins dangereuse. Cette ponction sera d'ordinaire précédée de l'administration de drogues antihémorragiques (Hémocoagulène, Adrénochrome) et suivie d'une injection d'adrénaline intramusculaire, avec mise en place d'une vessie de glace sur l'hypochondre gauche. On devra s'abstenir chaque fois qu'existe un terrain hémorragipare net et que la rate est peu hypertrophiée.

Le splénogramme dit normal, c'est-à-dire celui correspondant à des rates inflammatoires ou fibreuses, type Banti, montre, outre d'assez nombreuses hématies et amas de plaquettes, des lymphocytes, des moyens monos à protoplasme étalé, des monocytes (parfois nommés splénocytes), quelques plasmocytes, des polynucléaires neutrophiles et plus rarement éosinophiles, parfois quelques cellules réticulo-histiocytaires.

La densité cellulaire est faible. On trouvera par exemple : lymphocytes adultes 19 %, prolymphocytes 2 %, moyens monos 49 %, monocytes 14%, polynucléaires neutrophiles 12 %, polynucléaires éosinophiles 2 %, plasmocytes 1 à 3 %. Dans certains cas on aura davantage de lymphocytes et peu de moyens monos : par exemple 50 lymphocytes et 10 à 20 moyens monos (P.-E. Weil [25]).

Après avoir précisé l'aspect du splénogramme dans les cas normaux et subnormaux, voyons comment il apparaît en cas de plasmocytomes :

1° La densité cellulaire est grande, signant la prolifération métaplasique;

2° A côté des éléments normaux de la rate, en particulier à côté des éléments mononucléés et aussi d'histiocytes variés, ce qui n'est pas surprenant puisqu'il s'agit de cellules d'origine voisine, on trouve une proportion notable de cellules plasmocytaires, tantôt modérée (15 à 20 %, observation personnelle), tantôt importante (51 %, Cazal [23]). Dans tous les cas la présence de ces éléments dans ces diverses proportions est caractéristique.

Le polymorphisme de ces cellules plasmocytaires dû à l'anisocytose, aux figures de mitoses et d'amitoses, à la coexistence d'éléments des divers stades de la lignée, à l'existence enfin d'anomalies de maturation cytoplasmique, est bien en faveur, autant que le pourcentage élevé, d'une prolifération maligne de la lignée plasmocytaire.

B) Lorsque le foie est nettement hypertrophié ou que la rate n'est pas ponctionnable on aura recours à la *ponction du foie*, ponction simple à l'aiguille et non pas ponction biopsique, plus délicate. Elle se fait par voie sous-costale lorsque cela est possible, sinon par voie intercostale latérale ou antérieure. Elle montre les mêmes éléments plasmocytaires toujours anormaux dans le foie, mêlés à des cellules hépatiques, quelquefois aussi à des lymphocytes.

C. - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

De nombreuses affections, soit par leur allure clinique, soit par leur tableau anatomo-pathologique et biologique, peuvent rappeler la leucémie à plasmocytes :

1° *Les leucoses aiguës d'abord.* Nous avons vu que par leurs signes généraux, leurs hémorragies, leur anémie, leurs signes d'hypertrophie des organes hématpoiétiques, les leucémies à plasmocytes se présentaient cliniquement

comme des leucoses aiguës ou subaiguës. Il appartiendra à l'examen de sang et encore plus de la moelle d'en faire la différenciation, ce qui sera d'ailleurs aisé, puisque ces investigations nous montreront le leucoblaste plus ou moins différencié, élément dominant et caractéristique de ces leucémies.

2° *Les plasmocytoses sanguines au cours de certaines maladies infectieuses.* Ce sont essentiellement la rubéole, la rougeole, la scarlatine, les endocardites malignes lentes, le typhus exanthématique, les encéphalites à virus ou typhiques, les hépatites épidémiques. D'ailleurs, dans ces différentes affections, le taux de plasmocytes est minime, mais nous avons vu que dans la leucémie à plasmocytes il peut l'être également. Le tableau clinique de ces maladies permettra à lui seul le diagnostic.

3° *Les réactions plasmocytaires associées.*

a) A la phase terminale des carcinomatoses généralisées et de certains cancers de la prostate, le taux des plasmocytes médullaires peut être important (de l'ordre de 50 à 60 %);

b) Association avec une autre leucose, lymphoïde surtout, où un petit pourcentage de plasmocytes, comme d'histiocytes d'autre aspect, peut se voir dans le sang et la moelle mais où la prolifération lymphoïde est évidemment prédominante. Nous avons vu qu'inversement dans notre observation un petit pourcentage de lymphocytes accompagnait la plasmocytose médullaire et viscérale;

c) Au cours de certaines anémies où se manifestent des phénomènes de régénération érythrocytaire et au cours de certains Biermer on peut voir dans le sang périphérique quelques plasmocytes, mais la ponction sternale permet aisément le diagnostic.

4° *Les plasmocytoses infectieuses.* On nous a communiqué le cas d'un nourrisson du sexe féminin, âgé de 9 mois, qui présentait une pyrexie importante avec

atteinte de l'état général. L'examen clinique révélait une adénopathie carotidienne et sous-maxillaire avec périadénite sans hépatosplénomégalie. Une réaction ganglionnaire des hiles et une légère tramite apparaissaient à la radiographie pulmonaire. L'examen histologique mettait en évidence au niveau des ganglions et de la moelle une prolifération importante de la lignée réticulohistiocytaire avec prédominance des éléments plasmocellulaires de maturité variable, réaction que l'on avait trouvée dans le sang. L'évolution a été influencée favorablement par un traitement à base de pénicilline et en quinze jours la régression des adénopathies a été à peu près complète (Observation recueillie dans le service de M. le Professeur Fontan en 1950).

Cette affection est à rapprocher des mononucléoses et des lymphocytoses infectieuses bénignes, particulièrement fréquentes chez l'enfant.

5° *Les processus mixtes* où le plasmocyte n'est qu'un élément d'une prolifération réticulohistiocytaire maligne. C'est le cas des réticuloses aiguës et des réticuloses histiomonocytaires de Cazal, où le taux des plasmocytes est toujours inférieur au taux des autres éléments du système réticulohistiocytaire. Nous avons vu que les formes localisées n'étaient au fond qu'une variété histologique de la réticulose histiomonocytaire (réticulose histiomonocytaire de Cazal).

6° *Le myélome multiple,* ou maladie de Kahler, dans sa forme purement osseuse, avec quelques plasmocytes dans le sang. Le tableau clinique est différent de celui de la leucose. L'évolution en est longue, elle se fait par étapes avec des phénomènes douloureux importants au niveau du squelette.

La radiologie montre l'existence d'altérations squelettiques sous forme de géodes taillées à l'emporte-pièce. Le syndrome biologique, en rapport avec la physiologie du

plasmocyte, est le même que celui de la leucémie. Le fait important réside dans l'étude du myélogramme qui montre tantôt une plasmocytose modérée (10 à 30 %), tantôt une plasmocytose très importante, et ces faits rapprochent le myélome des leucémies à plasmocytes dont il n'est peut-être qu'une variété localisée, une forme osseuse. Nous insisterons sur ce point à propos de la place nosologique des leucoses à plasmocytes parmi les proliférations malignes à plasmocytes.

Le syndrome biologique

Le métabolisme des protides subit, au cours des leucémies à plasmocytes, des perturbations variables dont les manifestations essentielles sont l'*hyperprotidémie* et la *protéinurie de Bence-Jones*.

I. - L'HYPERPROTIDEMIE

La majorité des observations que nous avons rapportées comporte des dosages chimiques des protides sanguins mais leur analyse n'a pas été poussée au-delà de leurs deux constituants essentiels, la sérine et la globuline. Les résultats obtenus nous montrent que la masse des protides totaux est augmentée, dépassant même dans quelques cas 110 gr. (Observation de LEMAIRE [11], DECOURT [17], CROIZAT [18]). Toutefois, dans celle de BERTRAND [20] la masse des protides totaux n'atteint que 58 gr.

Si nous considérons maintenant les taux des deux fractions, sérine et globuline, ainsi que le rapport sérine/globuline, nous constatons que l'augmentation de masse porte essentiellement sur la fraction globulinique. Le rapport S/G est abaissé et tend même à s'inverser.

L'électrophorèse n'ayant pas été pratiquée dans les leucémies à plasmocytes, il est à peu près impossible d'affir-

mer quelle fraction des globulines se trouve en excès. Toutefois, cette hyperglobulinémie entraîne des propriétés particulières du sérum des malades, dont certaines ont été mises en évidence dans les observations que nous avons rapportées, et semblent correspondre à des hyperglobulinémies partielles portant sur les fractions α, β ou γ. Nous citerons [26] :

1° La vitesse de sédimentation dont la valeur est proportionnelle au taux du fibrinogène et des globulines;

2° La réaction de Wunderly-Wuhrmann, au sulfate de cadmium, positive lorsque le taux de sérine baisse et que celui des α et γ globulines augmente;

3° Le thymol-test, témoin des globulines;

4° Le test à l'eau distillée, positif si le taux des β et γ globulines est augmenté;

5° La formol-gélification (G. Milhaud [27]) qui se produit si le taux du fibrinogène et des γ globulines est augmenté;

6° Les bandes de coagulation de Weltmann, dont l'allongement correspond à une augmentation des globulines et le raccourcissement à une augmentation des α et γ globulines;

7° La gélification du plasma à température ambiante (inférieure à 37°) sur laquelle Blanchi et ses collaborateurs [21] attirent l'attention, car elle serait pour eux le test d'une hyper-γ-globulinémie importante;

8° Les fausses réactions sérologiques de floculations.

Cette hyperglobulinémie, constatée au cours des leucémies à plasmocytes, est en accord avec les résultats obtenus à partir d'études expérimentales ou d'observations cliniques.

Bing et Plum [13], Egorneboe et Gormsen [14] ont contribué, les premiers par leurs observations cliniques, les seconds par leurs travaux expérimentaux, à montrer que les globulines plasmatiques sont produites par les éléments

du système réticulo-histiocytaire et plus particulièrement, dans les cas pathologiques, par les éléments plasmocytaires. S. Roberts et A. White [28], en pratiquant des cultures de tissus et des hépatectomies partielles chez l'animal, sont amenés à admettre que les globulines sont d'origine réticulaire tandis que la sérine est d'origine hépatique.

Pour Kagan [29] aussi, le système réticulohistiocytaire et plus particulièrement les éléments plasmocytaires jouent un rôle essentiel dans l'élaboration des globulines sanguines.

II. - PROTEINURIE DE BENCE JONES

Elle est caractérisée par la présence dans l'urine d'une protéine spéciale qui, chauffée entre 45° et 70°, se prend en une masse poisseuse et se redissout peu à peu lorsque la température augmente. Contrairement à ce que l'on pensait lors de sa découverte, il ne s'agit pas d'une albumose, les albumoses n'étant pas coagulables par la chaleur. Cette protéinurie a été mise en évidence dans la moitié des cas de leucémies à plasmocytes que nous avons rapportés. On la rencontre encore dans de nombreuses affections : anémies, leucémies d'autre nature, maladie d'Hodgkin, cancers secondaires du squelette, ostéomalacie, endothéliomes, ostéosarcomes et surtout myélomes.

La nature exacte de cette protéine n'a pas encore été établie. Il doit s'agir en réalité, non pas d'une protéine, mais d'un groupe de protéines ayant pour caractère commun leur thermo-solubilité (Ch. Chechan [30]).

Son origine aussi est encore discutée. Des théories, qui ne sont plus actuellement admises, voulaient que sa formation ait lieu au niveau du rein altéré (Frykberg) ou au niveau de l'intestin. Pour P. Harvier et M. Rangier [31], elle se rapprocherait de l'osséo-mucoïne dont elle différerait par l'absence d'un groupe prosthétique. Sa forma-

tion, pour ces auteurs, serait en relation avec des phénomènes d'ostéolyse.

Actuellement la majorité des auteurs est d'accord pour admettre que la protéine de Bence-Jones est produite par les cellules des centres hématopoiétiques et plus particulièrement par celles de la moelle osseuse. Quant aux relations entre l'hyperglobulinémie et la protéinurie, deux théories s'opposent :

— la première, avec Magnus Levy, admet que la cellule néoplasique pourrait séparément ou simultanément fabriquer des produits pathologiques (protéine de Bence-Jones, globulines en excès);

— l'autre, avec Carnot, H. Benard, Caroli, Kayser, à tendance uniciste, admet qu'il y aurait dans le sang une substance voisine de la protéine de Bence-Jones et que les différences entre ces deux substances seraient seulement dues aux conditions physico-chimiques du milieu dans lequel elles se trouvent.

Nous voyons donc qu'au cours des leucémies à plasmocytes se produisent des troubles humoraux fréquents mais inconstants. Leur analyse nous donne des résultats analogues à ceux obtenus dans d'autres prolifération malignes à plasmocytes, en particulier dans les myélomes multiples, comme l'ont souligné Lemaire et ses collaborateurs (11). Il s'agit en effet de phénomènes humoraux en rapport avec la physiologie des éléments plasmocytaires qui seraient de véritables glandes sécrétrices unicellulaires.

Place nosologique des leucoses plasmocytaires

Au terme de cette étude il nous paraît important de bien situer la place des leucoses plasmocytaires, d'une part parmi les processus leucosiques et les états de prolifération du système réticulo-histiocytaire, d'autre part parmi les autres états de proliférations plasmocytaires monstrueuses.

I. - LES FORMES GENERALISEES

A) *Elles présentent les principales caractéristiques des leucoses.*

1° Il s'agit d'un *processus systématisé* permettant de retrouver les mêmes cellules non seulement au niveau de la moelle et parfois du sang, mais encore de un ou plusieurs des principaux organes hématopoiétiques (ganglions, rate ou foie) et même dans des organes non hématopoiétiques aussi bien chez l'adulte que chez l'embryon (poumons, plèvres, méninges, pancréas, reins, système osseux).

2° Il s'agit de *cellules appartenant toutes à la même lignée* et ces cellules présentent des *caractères de prolifération monstrueuse :* augmentation du rapport nucléo-

cytoplasmique, formes binucléées, grande proportion, dans certaines observations, de formes jeunes plasmoblastiques, dysharmonie de maturation nucléocytoplasmique.

3° Le contexte clinique et hématologique est celui, bien particulier, des leucoses aiguës et subaiguës :

a) *Anémie* souvent profonde, sans signe de régénération, dominant parfois même le tableau clinique;

b) *Fièvre* irrégulière, plus ou moins ondulante, parfois ulcérations buccales;

c) *Syndrome hémorragique* par thrombopénie;

d) Substitution aux cellules normales de la moelle d'éléments plasmocytaires.

4° Comme dans la plupart des processus leucosiques, on note des *signes de prolifération mineure d'autres lignées sanguines :*

a) Parfois quelques érythroblastes, plus rarement quelques myélocytes (Lemaire [11], Croizat [18]);

b) D'autres fois, réaction lymphocytaire sanguine, médullaire et viscérale (Observation personnelle);

c) Surtout présence dans ces différents organes d'autres éléments histiocytaires.

B) Mais ce qui fait l'originalité des leucoses à plasmocytes c'est que, s'il s'agit d'une leucose du fait de la grande mobilité du plasmocyte et de sa facilité à diffuser dans l'organisme, il s'agit également, du fait de l'origine de cette cellule, *d'une prolifération systématisée du système réticulo-endothélial.*

En effet, sur l'origine et la physiologie du plasmocyte, deux théories se sont longtemps opposées :

1° La première, avec Askenasy, Marshalko, Schaeffer, P.-E. Weil, G. Dubreuil, et plus récemment H. Dubois-Ferrière [36], fait de cette cellule un élément différencié à partir de la lignée lymphocytaire qui aurait pour fonction de résorber certains produits de désintégration cellulaire. H. Dubois-Ferrière [35] en particulier, dénie au

plasmocyte tout rôle dans la formation des globulines et attribue à la cellule hépatique la sécrétion des trois fractions globuliniques. Ces auteurs invoquent la parenté morphologique de ces deux éléments, l'existence de proliférations lymphoplasmocytaires dans les foyers inflammatoires et même dans les métaplasies. Nous verrons que ces arguments sont très discutables.

2° La deuxième théorie défendue par Sabrazès, Rohr et Damade fait du plasmocyte une cellule libre du système réticulo-endothélial. Les études récentes de Bessis sur le système réticulo-histiocytaire [32] confirment cette opinion, montrant la genèse des différents éléments de la lignée plasmocytaire et la différenciation du plasmoblaste à partir de la cellule histioblastique.

C'est à des conclusions analogues que nous amène l'étude de proliférations plasmocytaires inflammatoires ou métaplasiques sur des frottis de moelle ou de rate.

En ce qui concerne les proliférations associées nous trouvons très fréquemment divers types d'histiocytes (cellules réticulaires jeunes, cellules endothélioïdes, histiocytes à noyau quadrilatère nucléolé ou à chromatine épaisse et ratissée, cellules monocytoïdes, cellules de Rieder) sur les frottis d'organes et même dans le sang et dans la moelle des leucoses plasmocytaires.

Mais, de même qu'au cours des leucoses lymphoïdes et en particulier des formes localisées, c'est-à-dire des lymphoïdoses, on trouve parfois de très grosses réactions histioplasmocytaires (J. Dubreuil [33]), il ne faut pas être surpris de trouver, comme dans notre observation, une prolifération lymphocytaire d'accompagnement. Cela ne signifie pas que plasmocytes et lymphocytes sont des cellules voisines mais simplement que dans tout processus leucosique l'irritation des cellules réticulaires primordiales, qui peuvent donner aussi bien des éléments du sang

que des histiocytes, entraîne, à côté de la prolifération monstrueuse majeure, d'autres proliférations mineures.

Au point de vue physiologique, la plupart des auteurs s'accordent sur le rôle de cette cellule. Bing et Plum [13], par des dosages méthodiques des protides sanguins au cours d'hémopathies diverses, ont pu conclure que presque toujours l'hyperglobulinémie correspondait à une augmentation des plasmocytes et des cellules réticulo-endothéliales dans la moelle osseuse et dans les organes. Groth et Pedersen arrivent aux mêmes conclusions. Ce dernier auteur montre que si le taux des protides sanguins est souvent normal dans les hyperplasies plasmocytaires, leur analyse par ultracentrifugation montre des modifications qualitatives à l'échelle moléculaire.

Bgorneboe et Gormsen [14] ont montré que l'hyperplasie plasmocytaire expérimentale chez le lapin s'accompagne presque toujours d'une hyperprotidémie portant surtout sur la fraction globulinique.

Les nombreux travaux modernes que nous avons étudiés dans un chapitre précédent mettant en évidence l'augmentation fréquente des globulines γ, plus rarement β ou α, dans les processus plasmocytaires, permettent de conclure que le plasmocyte est une cellule mobile et différenciée du système réticulo-endothélial qui a pour fonction essentielle d'élaborer les globulines sériques.

II. - LES FORMES LOCALISEES

Alors que les formes généralisées nous apparaissent comme une variété de leucose histiocytaire, les formes localisées, que nous pourrions encore appeler plasmocytomes lorsqu'elles n'intéressent qu'un organe, se rapprochent beaucoup plus des réticuloses histiomonocytaires de Cazal et cet auteur les étudie sous le nom de réticuloses histioplasmocytaires dont il fait un sous-groupe histologi-

que de sa maladie. Néanmoins, elles restent susceptibles d'évoluer un jour ou l'autre vers la généralisation à d'autres organes d'abord, à la moelle et au sang ensuite, comme le montre l'observation de Cazal, où l'on a pu saisir un envahissement partiel de la moelle. Elles rentrent par conséquent dans le cadre des leucoses à évolution lente par étapes et l'on ne peut s'empêcher de les comparer à ce qui se passe en des circonstances analogues dans certaines leucoses lymphoïdes. En effet, dans les dicryptoleucoses lymphoïdes ou lymphoïdoses de P. Chevallier, on assiste à l'envahissement des ganglions, de la rate, puis parfois, très tardivement, de la moelle et du sang.

Ceci nous montre l'unité de réaction des organes hématopoiétiques, qu'il s'agisse de leurs cellules mobiles à destination sanguine ou de leurs éléments histiocytaires. Il ne faut donc pas être surpris de voir des réactions réticulo-histiocytaires parfois importantes et monstrueuses dans les lymphoses, de même que les lymphocytes peuvent proliférer à l'ombre des plasmocytes dans certaines leucoses plasmocytaires.

III. - PLACE DES LEUCOSES A PLASMOCYTES DANS LE CADRE DES PROLIFERATIONS MONSTRUEUSES A PLASMOCYTES

Quelle place pouvons-nous attribuer aux leucoses plasmocytaires dans le cadre des prolifération malignes de la même lignée ?

Nous savons que celles-ci sont de deux ordres : d'une part les formes strictement viscérales avec ou sans envahissement de la moelle, c'est-à-dire les *leucoses plasmocytaires,* d'autre part les formes strictement osseuses, localisées ou généralisées, c'est-à-dire la *maladie de Kahler.*

Ces deux groupes stricts présentent des traits-d'union de deux ordres :

1° Même cellule monstrueuse, même prolifération systématisée, modifications humorales identiques dans les deux cas;

2° Existence de nombreuses formes de passage :

a) Myélomes avec infiltration plasmocytaire totale et uniforme de la moelle;

b) Myélomes avec décharges de plasmocytes dans le sang et même généralisation viscérale tardive;

c) Leucoses plasmocytaires avec quelques localisations osseuses lacunaires (Observation de CROIZAT [18]).

De cet ensemble de faits nous concluons aisément que les myélomes et les leucémies à plasmocytes font partie d'une même famille, les myélomes constituant une localisation osseuse essentielle ou dominante, de même que l'on a décrit au cours des leucémies d'autre nature des formes à prédominance osseuse (chlorome, leucoblastose décalcifiante diffuse, myélose ostéomalacique de BOUCHUT, LEVRAT et GUICHARD).

Nous pensons toutefois, du fait de l'individualité habituelle des formes osseuses et viscérales, qu'il est bon de réserver, comme la plupart des auteurs modernes, le nom de leucoses plasmocytaires aux formes viscérales ou médullo-viscérales qui ont vraiment les attributs que l'on accorde d'ordinaire aux leucoses. Nous leur rattacherons les formes accompagnées de lésions osseuses décalcifiantes non spécifiques ou de quelques lacunes qui constituent des formes de passage avec la maladie de KAHLER. Ainsi limitées, les leucoses plasmocytaires restent une affection rare et originale à l'inverse des myélomes localisés ou diffus qui, par leur fréquence relative, constituent une entité actuellement banale et bien connue.

Traitement

Il varie selon que l'on a affaire à une forme localisée ou généralisée, et sera essentiellement symptomatique et palliatif. Des essais de traitement apathogénique découlant des données sur la physiologie du plasmocyte sont actuellement en cours; il s'agit de l'A.C.T.H. et de la Cortisone.

A) *Les leucémies généralisées* qui se présentent avant tout comme des leucémies subaiguës avec un syndrome anémique, hémorragique et infectieux, sont justiciables du même traitement que les leucémies aiguës d'autre nature.

1° *Les antibiotiques,* Pénicilline et même Auréomycine, seront le traitement de choix lors des poussées fébriles ou lors des syndromes d'infection secondaire.

2° Les médications symptomatiques destinées à remédier à l'anémie (extrait de foie, fer) ou au syndrome hémorragique (extraits de plaquettes, adénochrome, vitamine P) seront quelquefois utiles mais ne constitueront que des adjuvants des petits moyens qui doivent céder la place au traitement majeur : les *transfusions sanguines.*

Elles ont une double action palliative et pathogénique. En effet, elles donnent au malade des éléments que sa moelle ne peut fabriquer et combattent ainsi l'anémie et le syndrome hémorragique. De plus elles apporteraient

des substances hypothétiques qui modifieraient les perturbations de l'hématopoièse médullaire et permettraient ainsi de ralentir l'évolution.

On fera des petites transfusions de 200 cc. à 300 cc. à raison de trois par semaine, par séries de dix environ, répétées à la demande. Il faut se souvenir que tous les hémopathes sont des malades fragiles et par conséquent ces transfusions devront être rendues aussi peu nocives que possible en multipliant les précautions : compatibilité de groupes et de facteur Rhésus, sang frais ou fraîchement prélevé, perfusion lente, goutte à goutte, réchauffement, adjonction au sang de novocaïne ou d'hyposulfite de magnésium.

Les risques de choc seront ainsi très diminués et des rémissions intéressantes pourront être obtenues.

Du fait du caractère évolutif des leucémies à plasmocytes, du fait de la sidération profonde de l'hématopoièse normale, il paraît difficile sinon impossible d'appliquer à ces formes généralisées les méthodes leucolytiques employées dans les leucémies chroniques d'autre nature (radiothérapie, uréthane).

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'études sur l'emploi des *aminoptérines* dans ces cas, mais nous pensons qu'il faudrait auparavant remonter très fortement le taux des globules rouges, les plaquettes et les leucocytes normaux.

B) Par contre, *les formes localisées*, du fait de leur caractère de prolifération limitée à un ou plusieurs organes, du fait de l'intégrité à peu près complète de l'hématopoièse médullaire, sont très justiciables, tout comme les réticuloses histiomonocytaires, d'un *traitement radiothérapique local*. Ce traitement aura d'ailleurs une action en général limitée dans le temps et risque même de retentir gravement sur l'hématopoièse, d'où la nécessité de lui associer parfois des transfusions. Dans cer-

tains cas il peut précipiter l'évolution en disséminant le processus ou en déterminant une remontée cellulaire vers les éléments blastiques.

C'est dire la prudence avec laquelle il faudra l'envisager et nous en dirons de même de l'*ablation chirurgicale précoce* d'un plasmocytome ganglionnaire ou splénique très localisé qui paraît logique, puisque dans un ordre d'idées voisin elle a été parfois pratiquée avec succès dans des lymphocytomes, mais d'autres fois fut l'origine de catastrophes.

C) Des travaux récents sur les hormones surrénales découlent les essais de traitement par la *Cortisone* et l'*A.C.T.H.* Nous savons en effet que ces hormones déterminent une chute des lymphocytes et des plasmocytes des tissus et par suite des globulines et en particulier des γ-globulines. Ces hormones ont été utilisées soit seules, soit associées aux aminoptérines ou aux transfusions dans les leucémies lymphocytaires et lymphoblastiques avec un succès indiscutable, mais éphémère.

Dans la littérature nous retrouvons les travaux de Thorn et Rawson et de Pearson, Eliel et Talbot (34) qui ont utilisé dans la maladie de Kahler l'A.C.T.H. à la dose de 100 mmgr. par jour et ont obtenu dans la moitié des cas des rémissions intéressantes mais avec rechutes comme dans la leucémie. Ces études n'en demeurent pas moins intéressantes et il serait peut-être utile d'essayer dans l'avenir le traitement par ces hormones des leucoses plasmocytaires prises très précocement et en particulier des formes localisées dont l'évolution lente et l'absence de troubles graves de l'hématopoièse permettraient peut-être d'obtenir, à défaut de guérison, des rémissions très prolongées et surtout une stabilisation du processus pour l'obtention de laquelle la radiothérapie, nous l'avons vu, est loin d'offrir toute garantie.

Dans ce domaine, il s'agit donc d'une voie nouvelle, encore hérissée d'inconnues, et s'il est prématuré d'envisager une solution ferme, il faut reconnaître qu'un problème intéressant est posé et demeure entièrement ouvert.

Conclusions

A cheval sur les leucémies subaiguës et chroniques et sur les proliférations systématisées du système réticulo-endothélial, les leucémies à plasmocytes constituent une affection extrêmement rare si l'on ne considère comme telles que celles qui sont vierges ou presque de toute lésion osseuse du type myélomateux.

Elles se présentent, comme les leucémies lymphoïdes, sous deux aspects :

1° *Les formes généralisées ou médullo-viscérales,* qui s'accompagnent d'ordinaire des signes communs aux leucémies subaiguës : état fébrile, asthénie, anémie, parfois signes ulcéro-nécrotiques bucco-pharyngés, syndrome hémorragique (purpura, épistaxis, gingivorragies) ou douleurs présternales.

Tantôt à une polyadénopathie s'associe une hépato-splenomégalie considérable avec ou sans ascite, tantôt l'hypertrophie de ces organes est discrète. A côté de ces formes diffuses on rencontre des formes uniquement ganglionnaires ou plus volontiers splénohépatiques avec hypertrophie plus marquée de l'un ou de l'autre de ces organes. Mais dans quelques formes aucune hypertrophie n'est perceptible et seule la ponction sternale en présence d'une anémie fébrile persistante fera le diagnostic de ces formes crytiques.

Le squelette est en général normal ou présente des lésions de décalcification localisées et non spécifiques, exceptionnellement quelques rares lacunes.

Dans quelques formes particulières nous avons noté des lésions pleuropulmonaires (épanchements, infiltrats micronodulaires).

Dans tous les cas ce sont les examens hématologiques qui confirmeront le diagnostic :

L'hémogramme parfois, le myélogramme toujours et dans certains cas les ponctions simples du foie ou de la rate témoignent de la prolifération plus ou moins importante, mais toujours maligne, de la lignée plasmocytaire. Ils permettent aussi de mettre en évidence des perturbations associées variables de l'hématopoièse (anémie et thrombopénie; lymphocytose ou prolifération histiomonocytaire relative).

Le syndrome humoral est celui des myélomes : protéinurie de Bence-Jones, hyperprotidémie globale ou élective des globulines, avec fausses réactions sérologiques, signes humoraux d'ailleurs inconstants et souvent dissociés.

2° *Les formes localisées* prolifèrent dans les ganglions, le foie ou la rate, mais la moelle ne renferme pendant longtemps que 5 à 20 % de plasmocytes, si bien que seules les ponctions d'organes en permettent le diagnostic.

Au point de vue nosologique, du fait de l'origine du plasmocyte, élément mobile du système réticulohistiocytaire, ces leucémies apparaissent à la fois comme une leucose et comme une maladie de système, une réticulose. Les formes généralisées, par leur allure clinique évolutive, leur infiltration diffuse, leur remontée cellulaire même vers les cellules blastiques évoqueront plus volontiers la leucémie, tandis que les formes localisées seront plutôt considérées à la manière de P. Cazal comme une variété histologique de réticulose histiomonocytaire, com-

me un plasmocytome, encore qu'elles ne semblent être que la phase initiale des premières, de même que les lymphoïdoses précèdent parfois de cinq à six ans la leucémie lymphoïde.

Par leur cytologie les leucoses plasmocytaires entrent dans la grande famille des proliférations malignes à plasmocytes, dont la maladie de KAHLER représente le deuxième groupe important. Celle-ci est reliée à la leucose plasmocytaire pure, telle que nous l'avons décrite, par de nombreuses formes de passage.

Les transfusions répétées dans les formes généralisées, la radiothérapie dans les formes localisées, résument à l'heure actuelle le traitement, mais il est possible que, dans l'avenir, des cas récents et localisés, bien choisis, puissent bénéficier grandement des méthodes hormonales à visée pathogénique actuellement à l'étude, telles que l'A.C.T.H. et la Cortisone.

SERMENT

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaires ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Bordeaux, le 3 Juillet 1951.
Pour le Doyen :
L'Assesseur,
L. CHELLE.

Vu, bon à imprimer :
Le Président du Jury,
M. CREYX.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 5 Juillet 1951.
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Foa (P.) — Un cas de pseudo-leucémie plasmocellulaire (*Folia Hematologica*, 1, 1904, p. 166, in *Journal American of Medical Science*, t. 193, 1937, p. 38 à 42).
2. Aschoff (L.) — Ein Fall von Myelom (*Münchener Medizinische Wochenschrift*, 53, 1906, 337-338).
3. Gluzinski (A.) und Reichenstein (M.) — Myeloma und Leucemia Lymphatics plasmocellularis (*Wiener Klinische Wochenschrift*, 19, 1906, p. 336).
4. Ghon (A.) und Roman (B.) — Ueber pseudo-leukämische und leukämische Plasmazellen Hyperplasie (*Folia Hœmatologica*, 15 1913, p. 72).
5. Pinoy (A.) — Plasma cell leukemia. Lymphadenosis leucœmia plasma-cellularis (*Folia Hœmatologica*, 30, 1924, p. 174).
6. Muller (G.-P.-L.) and Mc Naughton (E.) — Multiple Myeloma (plasmocytomata) with blood picture of plasma cell leukemia. Report of Town Cases (*Folia Hœmatologica*, 46, 1931, p. 17).
7. Piney (A.) and Riach (J.-S.) — Multiple Myeloma, aleukœmic and leukœmic (*Folia Hœmatologica*, 46, 1931, p. 37).
8. Osgood (E.-E.) and Hunter (W.-C.) — Plasma cell leukemia (*Folia Hœmatologica*, 52, 1934, p. 369).
9. Pateck (A.-J.) and Castle (W.-H.) — Plasma cell leukemia. A consideration of the litterature with the report of a case (*American Journal of the Medical Science*, 191, 788-793, 1936).
10. Reiter (B.-R.) and Freeman (J.-T.) — Plasma cell leukemia. (*American Journal of the Medical Science*, 193, 38-42, 1937).

11. Lemaire (A.), Uhry (P.), Mallarme (J.) et Mme Ganse — Leucémie aiguë avec syndrome humoral de myélome. Leucémie à plasmocytes (*Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, séance du 8 décembre 1939, t. II, pp. 1.366-72).

12. Lamy (M.) et Mme Willk (J.) — Les leucoses à plasmocytes (*Revue d'Hématologie*, 1946, t. I, p. 22-34).

13. Bing (J.) et Plum (P.) — Serum proteins in Leucopenia (*Acta Medica Scandinavia*, 92, 1937, p. 415 à 428).

14. Bcorneboe (M.) und Gormsen (H.) — *Klinische Wochenschrift*, 13, 1941, p. 1.941.

15. Chevallier (P.), Hahn (B.), Fiehrer (A.) — Lymphadénie plasmocellulaire pseudohodgkinienne (*Sang*, 15, 1942, p. 223-228).

16. Frank (H.) — Contribution à la clinique et à la pathogénèse de la leucémie à plasmazellen (*Wiener Zeitschrift für Innere Medizin und ihre Grenzgebiete*, t. 27, n° 12, décembre 1946, p. 555-564).

17. Decourt (J.), Rubens-Duval (A.), Guillemin (J.), Bouttier (D.) — Leucose aiguë à plasmocytes (*Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 8 mars 1946, p. 152-155).

18. Croizat (P.), Rivol (L.), Creyssel (R.), Morel (P.) — Un nouveau cas de leucémie à plasmocytes (*Lyon Médical*, t. 177, 1947, p. 293-299).

19. Hemmeler (G.) — *Précis de diagnostic hématologique* (Masson, 1947, p. 97 et 98 et planche XV).

20. Bertrand (L.) — Cryptoleucose subaiguë à plasmocytes (*Le Sang, biologie et pathologie*, 1948, t. 19, p. 103-106).

21. Blanchi (V.), Giampalmo (A.), Marmont (A.) — Contribution à la connaissance de la gélification plasmatique *a frigore* et de la plasmocytose aleucémique avec hémogélification (gel - plasmocytomatose) (*Minerva Medica*, n° 37, 28 juillet 1949, p. 101-136).

22. Cazal (P.) — *La réticulose histiomonocytaire* (Paris, Masson, 1946).

23. Jambon (M.), Chaptal (J.), Cazal (P.) — Forme plasmocytaire de la réticulose histiomonocytaire (*Le Sang*, t. 16, 1944-1945, p. 446).

24. Cruyx (M.), Leng-Levy (J.), Dubreuil (J.), David-Chausse (J.) — Sur un cas de leucémie à plasmocytes (*Société de Médecine de Bordeaux*, 19 janvier 1951 - *Journal de Médecne de Bordeaux*, mars 1951, p. 398-402).

25. Weil (P.-E.) — *Hématologie clinique et laboratoire* (Masson, 1946, p. 209. La ponction splénique).

26. Martin (E.), Mihlaud (G.), Le Coultre (J.) — Analyse des hyperglobulinémies sans l'aide de l'électrophorèse (*Revue Médicale de la Suisse Romane*, t. 69, 25 octobre 1949, p. 748-757).

27. Milhaud (G.) — Fractions protidiques et Formol-gélification (*Annales de l'Institut Pasteur*, t. 77, juillet 1949, n° 1, p. 170-179).

28. Sidney Roberts and Abraham White — Studies on the origin of the scrum proteins (*The Journal of biological Chemistry*, 180, 1949 Août, n° 1).

29. Kagan (B.-M.) — Hyperglobulinemia (*American Journal Medical Science*, 1943, 206, p. 309-315).

30. Chechan (Ch.) — *Comptes rendus des Séances de la Société de Biologie*, 1947, t. 141, p. 890-891).

31. Harvier (P.) et Rangier (M.) — *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 216, 131, janvier 1943.

32. Bessis (M.) et Scebat (L.) — Etude des cellules de la série plasmocytaire, étude cytologique du myélome (*Revue d'Hématologie*, 1946, t. I, p. 447-471).

33. Dubruil (J.) — *Les lymphoïdoses ou dicryptoleucoses lymphoïdes; le problème des érythrolymphoses. Mode de début des formes spléniques* (Thèse de Bordeaux, 1950).

34. Pearson, Eliel, Talbot — The use of A.C.T.H. and Cortisone in Neoplastic Disease (*Bull. New-York Academia Medical*, 20, 235, 1950).

35. Dubois-Ferrière (H.) — Genèse et fonction des plasmocytes (*Sang*, 19, 1948, p. 574-581).

Jean Bernard — *Maladie du sang et des organes hémapoiétiques* (Editions Médicales Flammarion, 1948, p. 368-369).

Catinat (J.) — *Contribution à l'étude anatomoclinique et biologique des myélomes multiples des os* (Thèse de Paris, 1938, 106 p.).